

Korelasi Ekspresi VEGF dan Densitas Mikrovesel Dengan Respons Radioterapi Adenokarsinoma Serviks

Fennisia Wibisono¹, Sri Suryanti², Bethy S. Hernowo³

^{1,2,3} Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNPAD / RS Hasan Sadikin Bandung

Email : fen1901@yahoo.co.id

ABSTRACT

Background: Most of cervical carcinoma patients, including cervical adenocarcinoma comes at an advanced stage and thus radiotherapy is one of the modality treatment. The success of radiotherapy depends on several prognostic factors such as the performance, staging, histopathology of tumor, presence of organ dysfunction and cellular biology marker such as VEGF. Activation signaling pathway *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) can induce radioresistance on cervical adenocarcinoma. Activation angiogenesis mediated by VEGF can be counted from microvessel density (MVD). Counting MVD use immunohistochemical CD34 on endothelial cells form capillar of blood vessel in peritumoral. The aim of this study was to determine correlation between immunohistochemistry VEGF dan MVD with neoadjuvant radiotherapy response cervical adenocarcinoma.

Methods: This study was an observational study, cross-sectional and correlational analysis. Samples was collected by total sampling with amount 32 samples block parafin from Departement Anatomical Pathology General Hospital Dr. Hasan Sadikin Bandung and treated with complete neoadjuvant radiotherapy from Januari 2007 until December 2013. Immunohistochemical examination of VEGF and CD34 for counting MVD was done on all sample block parafin.

Result: There was a strong correlation between microvessel density (MVD) with neoadjuvant radiotherapy response in cervical adenocarcinoma ($p = 0.000$). In this study MVD above 30 correlate with poor neoadjuvant radiotherapy response in cervical adenocarcinoma.

Conclusion: Examination MVD recommended for cervical adenocarcinoma patient before radiation treatment.

Keyword : Cervical Adenocarcinoma, CD34, Neoadjuvant Radiotherapy, VEGF

ABSTRAK

Latar belakang : Mayoritas pasien karsinoma serviks termasuk adenokarsinoma serviks datang pada stadium lanjut dan radioterapi merupakan salah satu modalitas terapinya. Keberhasilan radioterapi dinilai dari respons radioterapi yang dipengaruhi beberapa faktor prognostik, yaitu keadaan umum, stadium, histopatologi dari tumor, adanya gangguan fungsi organ dan beberapa penanda biologi seluler seperti VEGF. Aktivasi sinyaling *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dapat menginduksi terjadinya radioresistensi pada adenokarsinoma serviks. Aktivasi angiogenesis yang dimediasi VEGF dapat diukur dengan densitas

mikrovesel/*microvessel density* (MVD) menggunakan pulasan imunohistokimia CD34. Tujuan dari studi penelitian ini adalah untuk mencari korelasi antara imunoekspresi VEGF dan MVD dengan respons radioterapi neoadjuvan adenokarsinoma serviks.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional, *cross sectional*, analisis korelasional. Sampel penelitian ini didapatkan dari total sampling sebanyak 32 blok parafin dari Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode Januari 2007 sampai Desember 2013 dan dilakukan pulasan imunohistokimia VEGF dan CD34 untuk menilai MVD.

Hasil : Pemeriksaan densitas mikrovesel mempunyai korelasi terkuat dengan respons radioterapi neoadjuvan adenokarsinoma serviks ($p=0.000$). Nilai MVD pada penelitian ini lebih dari 30, berhubungan dengan respons radioterapi neoadjuvan yang buruk.

Kesimpulan : Pemeriksaan MVD direkomendasikan sebelum pasien mendapatkan radioterapi.

Kata kunci : *Adenokarsinoma serviks*, CD34, Radioterapi, VEGF

PENDAHULUAN

Pada beberapa dekade terakhir, insidensi adenokarsinoma serviks pada wanita usia muda yaitu kurang dari 40 tahun cenderung meningkat.^{1,4} Insidensi adenokarsinoma serviks sekitar 10-30% dari seluruh keganasan serviks.²⁻⁵ Proporsi adenokarsinoma serviks uteri periode Januari 2009–Desember 2011 di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung antara 8%-12%.⁶

Sekitar 70% pasien karsinoma serviks termasuk adenokarsinoma serviks datang pada stadium lanjut yaitu IIB keatas, sehingga penegakkan diagnosis dan penatalaksanaan mengalami keterlambatan karena pengetahuan masyarakat Indonesia yang masih rendah terhadap keganasan serviks dan kurangnya kesadaran diri untuk melakukan skrining.⁷

Penatalaksanaan adenokarsinoma tergantung dari stadium FIGO.⁸ Berdasarkan panduan

penatalaksanaan *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2013, modalitas utama terapi kanker serviks adalah operasi, radioterapi, kemoterapi, atau kombinasi di antara ketiganya.⁹ Radioterapi merupakan salah satu modalitas terapi adenokarsinoma serviks stadium awal dan lanjut dan digunakan pada 40-50% kasus. Radioterapi dapat diberikan sebagai terapi neoadjuvan atau adjuvan dan dapat memberikan respons terapi kuratif maupun paliatif.¹⁰ Radioterapi neoadjuvant diberikan pada massa tumor dengan ukuran lebih dari 4 cm, terutama pada stadium IIA keatas.^{9,11-13}

Radioterapi akan menyebabkan kerusakan DNA sel tumor sehingga mengalami kematian sel. Keberhasilan terapi ini ditentukan oleh besarnya gangguan yang dapat ditimbulkan pada DNA sel tumor dan kemampuan DNA sel tumor tersebut untuk memperbaiki diri.^{14,15} Keberhasilan radioterapi juga tergantung pada

beberapa faktor prognostik, yaitu keadaan umum atau skor *Karnofsky*, stadium, histopatologi dari tumor, adanya gangguan fungsi organ dan beberapa faktor gen seperti gen tumor supresor, hipoksia, proliferasi sel, apoptosis dan angiogenesis.^{14,16,17} Perbedaan ukuran massa tumor sebelum dan setelah pemberian radioterapi, merupakan cara untuk mengetahui keberhasilan pemberian radioterapi. Keberhasilan radioterapi dinilai dari respons pasien, terbagi atas : respons komplit ditandai dengan tidak terlihatnya lagi massa karsinomatous, respons parsial ditandai dengan berkurangnya ukuran massa tumor 50% dengan pengukuran diameter tumor, progresif ditandai dengan peningkatan ukuran massa tumor 50% atau lebih atau ditemukannya lesi baru, dan stabil ditandai dengan ukuran massa tumor yang tidak bertambah besar atau kecil.¹⁶

Adenokarsinoma serviks memiliki sensitivitas yang lebih rendah terhadap kemoradioterapi dibandingkan dengan karsinoma sel skuamosa serviks.^{2,5,8,18,19} Sampai saat ini belum banyak dilakukan penelitian di Indonesia mengenai karakteristik dari adenokarsinoma serviks yang berhubungan dengan resistensi terhadap radioterapi dan belum didapatkan penanda biologi sel yang berhubungan dengan respons radioterapi yang menunjukkan perkiraan yang tepat, sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui penanda biologi sel yang dapat dijadikan prediktor respons radioterapi. Terdapat beberapa penanda biologi sel yang berhubungan dengan hipoksia, apoptosis,

angiogenesis, dan pertumbuhan sel seperti HIF-1 α , BCL-2, VEGF, HER-2/neu dan EGFR yang diduga dapat dijadikan prediktor keberhasilan radioterapi adenokarsinoma serviks.⁽¹⁷⁾ Penanda biologi sel yang saat ini banyak diteliti hubungannya dengan respons radioterapi VEGF. Pada karsinoma kepala dan leher sudah diterapkan terapi target VEGF dikombinasikan dengan radioterapi tetapi pada adenokarsinoma serviks masih belum diterapkan dan masih memerlukan penelitian lebih lanjut.²⁰

Angiogenesis juga merupakan hal yang penting dalam pertumbuhan tumor. Terapi kanker yang baru diarahkan pada penghambatan modifikasi pembuluh darah untuk meningkatkan angka kesintasan hidup. Proses angiogenesis dimediasi oleh berbagai proangiogenik dan faktor antiangiogenik, dengan *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai peran utamanya. Keadaan hipoksia akan mengaktifasi VEGF kemudian mengaktifasi jalur PI3K/AKT yang dapat menurunkan apoptosis sehingga terjadi peningkatan survival sel tumor.^{14,21} Aktivitas angiogenesis pada berbagai neoplasma dilihat dari vaskularitas tumor menggunakan pengukuran densitas mikrovessel/*microvessel density* (MVD) intratumoral atau peritumoral. Imunoekspresi VEGF berkorelasi positif dengan pembentukan MVD.²² MVD dilihat dengan bantuan pewarnaan imunohistokimia CD34 yang akan mewarnai sel-sel endotel yang membentuk kapiler. Pada penelitian Nagy et al. mengemukakan karsinoma sel skuamosa serviks dengan imunoekspresi

VEGF dan MVD diatas 20 berhubungan dengan buruknya respons radioterapi sedangkan bila didapatkan MVD kurang dari 20 tidak berhubungan dengan buruknya respons radioterapi.²¹ Pada penelitian yang dilakukan oleh Barbu et al. mengemukakan peningkatan VEGF dan MVD berhubungan dengan prognosis yang buruk pada adenokarsinoma serviks sedangkan hubungannya dengan respons radioterapi masih memerlukan penelitian lebih lanjut.² Pemberian anti VEGF akan menghambat proses angiogenesis dan mengurangi MVD pada tumor sudah dilakukan pada karsinoma kepala dan leher juga karsinoma rektal sedangkan pada karsinoma serviks masih dilakukan uji coba klinis. Pemberian terapi target anti VEGF untuk meningkatkan respons radioterapi sudah dilakukan *clinical trial* pada berbagai keganasan seperti karsinoma kepala dan leher, karsinoma paru dan karsinoma kolorektal. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian anti VEGF disertai radioterapi pada adenokarsinoma serviks dan di Indonesia belum banyak dilakukan penelitian adenokarsinoma serviks dan penanda biologi sel pada adenokarsinoma yang berhubungan dengan respons radioterapi.^{23,24}

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi penanda biologi sel VEGF dan CD34 untuk menilai MVD dengan respons radioterapi adenokarsinoma serviks yang dapat digunakan dalam mempertimbangkan penatalaksanaan adenokarsinoma serviks dengan radioterapi.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian studi observasional, *cross sectional*, analisis korelasional. Sampel penelitian ini didapatkan dari total sampling sebanyak 32 blok parafin dari Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung yang mendapatkan radioterapi neoadjuvan komplis periode Januari 2007 sampai Desember 2014. Masing-masing blok parafin dipotong menjadi 3 slide dengan ketebalan 4 mikron. Preparat pertama dipulas dengan Hematoksin Eosin. Preparat kedua dan ketiga berturut-turut dipulas dengan VEGF dan CD34 untuk menilai MVD. Proses diawali dengan deparafinisasi dan rehidrasi selanjutnya dilakukan pulasan imunohistokimia menggunakan teknik baku *streptavidin biotin peroxidase complex* dengan menggunakan antibodi primer VEGF *mouse monoclonal* (Biocare, CA, USA) dengan pengenceran 1:100 menggunakan kontrol positif karsinoma payudara invasif dan antibodi primer CD34 *mouse monoclonal* (Biocare, CA, USA) untuk menilai MVD dengan pengenceran 1:100 dan menggunakan kontrol positif tonsil. Interpretasi pulasan imunohistokimia dilakukan secara individual oleh 2 pengamat. Hasil dari interpretasi imunohistokimia dianalisis menggunakan uji korelasi *Conkordal Kendall* dengan *chi square* dengan hasil bermakna jika didapatkan $p < 0.005$.

HASIL

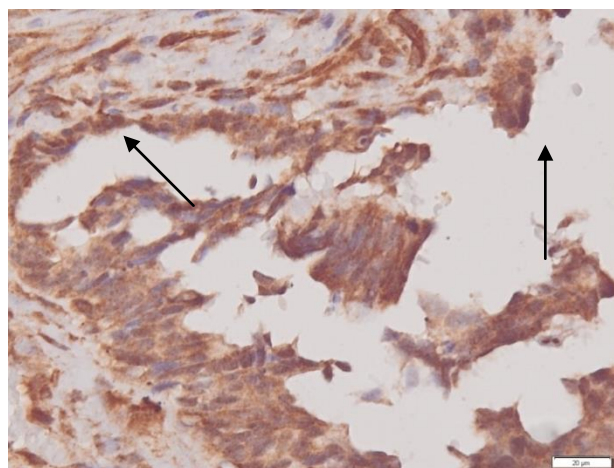
Dari 32 sampel pada penelitian ini usia pasien terbanyak pada rentang usia 41-59 tahun

sebanyak 21 kasus. Sebanyak 26 kasus mempunyai stadium lanjut (IIB keatas). Adenokarsinoma serviks bergradasi rendah sebanyak 15 kasus dan bergradasi tinggi

sebanyak 17 kasus. Adenokarsinoma serviks bergradasi tinggi didapatkan sebanyak 10 kasus tidak berespons dengan radioterapi. (Tabel 1.)

Tabel 1. Model Karakteristik Pasien Adenokarsinoma Serviks

Karakteristik	N	Respons Radioterapi	
		Berespon	Tidak Berespon
Usia			
≤40 tahun	8	4	4
41 –59 tahun	21	11	10
≥ 60 tahun	3	0	3
Stadium			
IIA	6	3	3
IIB keatas	26	12	14
Jenis Histopatologi			
Adenokarsinoma serviks berdiferensiasi baik	15	8	7
Adenokarsinoma serviks berdiferensiasi sedang	9	4	5
Adenokarsinoma serviks berdiferensiasi buruk	3	1	2
Adenokarsinoma serviks sel jernih	1	0	1
Adenokarsinoma serviks musinus	1	0	1
Adenokarsinoma serviks endometrioid	3	2	1

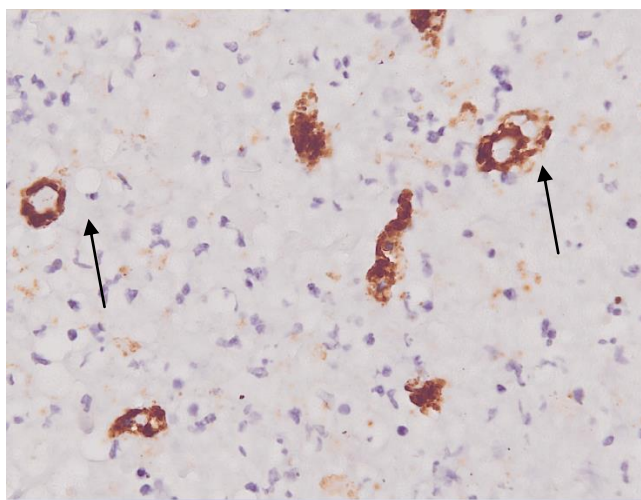


Gambar 1. Pulasan imunohistokimia VEGF intensitas kuat (Pembesaran 400x). Tanda panah menunjukkan sel tumor terpulas dengan intensitas kuat

Imunoreaktif sel tumor terhadap pulasan imunohistokimia antibodi VEGF berdasarkan guidelines dari Biocare bila membran sel dan atau sitoplasma sel tumor berwarna coklat setelah diberikan antibodi primernya. (Gambar1.)

Imunoekspresi CD34 terlihat pada sel-sel endotel yang membentuk kapiler pembuluh

darah dan berwarna coklat setelah diberikan antibodi primernya. Kapiler pembuluh darah di daerah peritumoral dihitung sebanyak 3 lapangan pandang menggunakan pembesaran 200x kemudian dirata-ratakan. (Gambar 2.)



Gambar 2. Pulasan imunohistokimia CD34 untuk menghitung MVD pada daerah peritumoral (Pembesaran 400x). Tanda panah menunjukkan CD34 yang mewarnai sel-sel endotel membentuk kapiler

Berdasarkan perhitungan statistik yang dilakukan didapatkan bahwa imunoekspresi VEGF dan CD34 untuk menilai MVD pada kasus adenokarsinoma serviks memiliki

hubungan yang bermakna dengan respon Radioterapi dengan nilai berturut-turut $p=0.011$, dan $p=0.000$.

Tabel 1. Analisis Korelasi Imunoekspresi EGFR, VEGF dan MVD dengan Respon Radioterapi Adenokarsinoma Serviks

Kelompok	Tidak Respon		Respon		r	Nilai p
	Rerata	Std.deviasi	Rerata	Std.deviasi		
VEGF	8,18	3,41	4,73	4,50	-0,453	0.011
MVD	45,05	10,42	20,15	4,67	-0,961	0.000

Keterangan : nilai p diperoleh dari hasil uji kendall's tau c, nilai $p < 0,05$ = bermakna.

Nilai koefisien korelasi antara 0 sampai 1, semakin mendekati nilai 1 kekuatan korelasinya semakin kuat. Dari analisis statistik yang telah dilakukan pada penelitian ini didapatkan MVD mempunyai korelasi terkuat dengan respons radioterapi adenokarsinoma serviks dengan nilai koefisien korelasi 0,961.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini kasus terbanyak pada rentang usia 41-59 tahun sebanyak 69%. Hal tersebut sesuai dengan teori yang ditulis oleh Harmon dalam buku *Gynecology Pathology* menyebutkan bahwa insidensi adenokarsinoma serviks terbanyak pada usia 45-54 tahun.²⁵

Pasien adenokarsinoma serviks yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 81% berada pada stadium diatas IIB keatas. Hal ini sesuai dengan pernyataan Rasjidi et al menyatakan bahwa mayoritas pasien karsinoma serviks termasuk adenokarsinoma serviks datang pada stadium lanjut yaitu IIB keatas, sehingga penegakkan diagnosis dan penatalaksanaan mengalami keterlambatan karena pengetahuan masyarakat Indonesia yang masih rendah terhadap keganasan serviks dan kurangnya kesadaran diri untuk melakukan skrining. Selain itu karena keterlambatan diagnosa menyebabkan penatalaksanaan yang tidak maksimal sehingga angka mortalitas karsinoma serviks termasuk adenokarsinoma serviks cenderung tinggi.⁷

Dari 32 sampel yang digunakan pada penelitian ini, 15 kasus (47%) bergradasi rendah dan 17 kasus (53%) bergradasi tinggi. Sebanyak 10 kasus (59%) dari adenokarsinoma serviks bergradasi tinggi tidak berespons terhadap radioterapi. Hal ini berbeda dari teori radiobiologi yang menyatakan bahwa karsinoma bergradasi tinggi umumnya berespons terhadap radioterapi. Respons radioterapi selain ditentukan oleh diferensiasi tumor ditentukan juga oleh proporsi sel-sel tumor yang berada pada fase mitosis selama irradiasi namun parameter-parameter siklus sel *in vivo* sulit untuk diukur sehingga dilakukan beberapa penelitian untuk mendapatkan penanda biologi sel yang dapat berperan dalam respons radioterapi. Selain faktor-faktor yang telah diuraikan diatas, faktor seluler endogen juga berperan dalam respons radioterapi seperti aktivasi onkogen dan atau gen-gen seluler.²⁶

Imunoekspresi VEGF yang semakin meningkat berkorelasi dengan respons radioterapi adenokarsinoma serviks yang buruk pada penelitian ini. Hasil serupa didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Nagy et al dan Armanza et al bahwa adanya peningkatan ekspresi VEGF berhubungan dengan buruknya respons radioterapi karsinoma serviks.^{21,27}

Pada beberapa penelitian mengemukakan adanya faktor lingkungan mikro dari sel tumor seperti hipoksia akan meregulasi jalur angiogenesis dan survival sel tumor. VEGF akan mempromosi proliferasi sel endotel,

meningkatkan permeabilitas vaskular, perubahan matriks ekstraseluler, mempromosi limfangiogenesis dan metastasis dan menurunkan apoptosis sel tumor. Beberapa studi klinis menyatakan pemberian anti angiogenesis dapat meningkatkan respon radioterapi.^{22,28} Hipoksia akan memicu produksi dari faktor angiogenik sehingga terbentuk formasi pembuluh darah baru yang berfungsi abnormal pada level makroskopik maupun mikroskopik. Mikrovesel tumoral yang terbentuk berdilatasi dan melengkung dengan pola acak, interkoneksi dan bercabang. Pada level seluler, sel-sel endotel dari pembuluh darah secara morfologi mengalami disorganisasi dan ireguler. Demikian pula perivaskular sel seperti perisit dan sel otot polos vaskular mempunyai karakteristik struktur yang abnormal. Adaptasi sel tumor terhadap kondisi hipoksia yang disebabkan karena insufisiensi oksigenisasi dapat menyebabkan fenotipe sel tumor menjadi lebih malignan atau prognosis yang buruk terhadap radioterapi.¹⁷ sel-sel tumor yang hipoksia 3 kali lebih radioresisten dibandingkan sel yang normosia.²⁹ Peningkatan respon radioterapi bersamaan dengan pemberian anti angiogenesis disebabkan karena adanya peningkatan oksigenisasi setelah terapi. Anti angiogenesis secara teori akan meningkatkan oksigenisasi tumor dan meningkatkan perfusi dengan mengurangi jumlah pembuluh darah yang imatur dan inefisien. Reduksi jumlah pembuluh darah inefisien dan jumlah sel tumor dan sel endotel yang mengkonsumsi

oksigen dengan pemberian anti angiogenesis akan meningkatkan perfusi dan menurunkan konsumsi, memberikan peningkatan oksigenisasi sel-sel tumor yang sensitif terhadap radioterapi. Hal tersebut akan mencegah tumor untuk bertumbuh dan mempertahankan status oksigenisasi.²⁸ Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa VEGF juga berperan menurunkan kemampuan apoptosis sel tumor sehingga meningkatkan survival sel tumor melalui aktivasi jalur PI3K/AKT dan memungkinkan suatu tumor mengalami peningkatan radioresistensi.³⁰

MVD merupakan indikator terpercaya yang merefleksikan aktivitas angiogenesis. Pada penelitian ini didapatkan peningkatan MVD berkorelasi dengan buruknya respons radioterapi adenokarsinoma serviks. MVD dapat digunakan sebagai kontrol lokal respons radioterapi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Tokuma K et al mengemukakan ekspresi VEGF lebih tinggi pada adenokarsinoma serviks dibandingkan karsinoma sel skuamosa serviks.⁽³¹⁾ Nilai perhitungan rata-rata MVD peritumoral pada penelitian ini diatas 30 berhubungan dengan respons radioterapi yang buruk. Hasil pada penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nagy et al menyatakan hal yang serupa bahwa MVD diatas 20 per lapangan pandang berhubungan dengan buruknya respons radioterapi pada karsinoma serviks.²¹

Berdasarkan hasil-hasil penelitian ini diperlukan penelitian-penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan pemberian terapi

target pada adenokarsinoma disertai dengan radioterapi agar didapatkan dampak terapi yang maksimal pada pasien adenokarsinoma serviks sehingga angka harapan hidup pasien dapat meningkat.

KESIMPULAN

Peningkatan MVD mempunyai hubungan terkuat dengan buruknya respons radioterapi

pada adenokarsinoma serviks dibandingkan imunoekspresi VEGF. MVD dapat digunakan sebagai lokal kontrol untuk respon radioterapi. Pemeriksaan imunohistokimia VEGF dan MVD direkomendasikan pada pasien adenokarsinoma serviks sebelum mendapatkan radioterapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wells M. OAG, Crum C.P., Franceschi S., Tommasino M., et al. Epithelial tumor of uterine cervix. In: Fattaneh A. Tavassoli PD, editor. Pathology and genetics tumours of the breast and female genital organs. France: IARC Press; 2014. p. 169-89.
2. Barbu I, Craitoiu S, Simionescu CE, Dragnei AM, Margaritescu C. CD105 microvessels density, VEGF, EGFR-1 and c-erbB-2 and their prognostic correlation in different subtypes of cervical adenocarcinoma. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie. 2013;54(3):519-30.
3. Andersson SM, M. Wilander, E. Results of cytology and high-risk human papillomavirus testing in females with cervical adenocarcinoma. Oncol Lett [Internet]. 2013 Jul 3742506]; 6(1):[215-9 pp.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23946807>.
4. Pimenta JM, Galindo C, Jenkins D, Taylor SM. Estimate of the global burden of cervical adenocarcinoma and potential impact of prophylactic human papillomavirus vaccination. BMC Cancer. 2013;13(1):553.
5. Kato T, Watari H, Takeda M, Hosaka M, Mitamura T, Kobayashi N, et al. Multivariate prognostic analysis of adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. J Gynecol Oncol. 2013;24(3):222-8.
6. Meike Rachmawati BSH, Ani M. Maskoen, Sadeli Masria, Reysya Gina. Proporsi Adenokarsinoma Serviks Uteri di RSUP. Dr. Hasan Sadikin 2012. Available from: <http://pustaka.unpad.ac.id/archives/126847/>.
7. Imam R. Epidemiologi Kanker Serviks. Indonesian Journal of Cancer. 2009;3(Juli-September):103-8.
8. Rosai J. Female Reproductive System (cervix). In: Ackerman Ra, editor. Surgical Pathology. 2. London: Elsevier; 2011. p. 1426-7.
9. Oncology. NPGi. Cervical Cancer. 2013 (Version 2.2013.). Available from: www.nccn.org.
10. Iin Kurnia BS, Irwan Ramli, Andrijono, dan Cholid Badri. HUBUNGAN ANTARA BIOMARKER PROLIFERASI SEBELUM DAN SETELAH RADIASI 10 Gy DENGAN RESPON KEMORADIOTERAPI

- KANKER SERVIKS. Seminar Nasional Keselamatan Kesehatan dan Lingkungan VI PTKMR-BATAN, FKM-UI, KEMENKES-RI. 2010:98-108.
11. Society AC. Cervical Cancer 2013 Copyright. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094-pdf.pdf>.
 12. Andrijono. Kanker Servik. Edisi ke 3 ed. Jakarta: Divisi Onkologi Departemen Obstetri-Ginekologi FK UI; 2010.
 13. Lauren Gallagher R, PhD; Miranda Huges, PhD; Nicole McMillian, MSc. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Cervical Cancer. 2013.
 14. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm--general principles. *Nature clinical practice Oncology*. 2007;4(2):86-100.
 15. Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni G, Armstrong E, Varambally S, Tomlins SA, et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva). *Cancer research*. 2005;65(8):3328-35.
 16. Bookman MA YR. Principles of Chemotherapy in Gynecologic Cancer. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 412-4.
 17. Noordhuis MG, Eijssink JJ, Roossink F, de Graeff P, Pras E, Schuurin E, et al. Prognostic cell biological markers in cervical cancer patients primarily treated with (chemo)radiation: a systematic review. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(2):325-34.
 18. Alexi A. Wright MSH, Nikhil Wagle, Brooke E Howitt, Emanuele Palescandolo, et. al. KRAS and EGFR mutations to distinguish adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix. *Journal Clinical Oncology*. 2012;30.
 19. Shimada M, Nishimura R, Nogawa T, Hatae M, Takehara K, Yamada H, et al. Comparison of the outcome between cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma patients with adjuvant radiotherapy following radical surgery: SGSG/TGCU Intergroup Surveillance. *Molecular and clinical oncology*. 2013;1(4):780-4.
 20. Zhang H, Yun S, Batuwangala TD, Steward M, Holmes SD, Pan L, et al. A dual-targeting antibody against EGFR-VEGF for lung and head and neck cancer treatment. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2012;131(4):956-69.
 21. Nagy VM, Buiga R, Brie I, Todor N, Tudoran O, Ordeanu C, et al. Expression of VEGF, VEGFR, EGFR, COX-2 and MVD in cervical carcinoma, in relation with the response to radio-chemotherapy. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2011;52(1):53-9.
 22. Hong YM, Gan WG, Xu ZH. Significance of the expression of integrin beta1, VEGF and MVD in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Genetics and molecular research : GMR*. 2014;13(3):6455-65.
 23. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354(6):567-78.
 24. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Reardon DA, Peters KB, Herndon JE, 2nd, Marcello J, et al. The addition of bevacizumab to standard radiation therapy and temozolomide followed by bevacizumab,

- temozolomide, and irinotecan for newly diagnosed glioblastoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(12):4119-24.
25. Marisa R. Nucci MaEO, MD. *Gynecologic Pathology. A Volume In The Series: Foundations In Diagnostic Pathology*: Churchill Livingstone; 2009.
 26. Abeloff MD AJ, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4 ed: Churchill-Livingstone, Elsevier; 2008.
 27. Ferry Armanza A BS. Serum Level of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) can be used to Assess Response of Radiation Therapy in Cervical Cancer. . *Indonesian Journal of Obstetric and Gynecology*. 2014.;2(1):40-5.
 28. Wachsberger P, Burd R, Dicker AP. Tumor response to ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2003;9(6):1957-71.
 29. Verstraete Maud DA, Sagaert Xavier, Van Cutsem Eric and Haustermans Karin. Anti-Angiogenic Therapy Combined with Chemoradiotherapy for Patients with Localized Advanced Rectal Cancer. *IBIMA Publishing Advances in Cancer: Research & Treatment*. 2012;2012 (2012).
 30. Fischer C, Mazzone M, Jonckx B, Carmeliet P. FLT1 and its ligands VEGFB and PlGF: drug targets for anti-angiogenic therapy? *Nature reviews Cancer*. 2008;8(12):942-56.
 31. Tokumo K, Kodama J, Seki N, Nakanishi Y, Miyagi Y, Kamimura S, et al. Different angiogenic pathways in human cervical cancers. *Gynecologic oncology*. 1998;68(1):38-44.